

On vous adresse une personne avec un variant pathogène trouvé lors d'une indication autre

Paris, 07/11/2025

Pr Tristan MIRAULT, MD, PhD, FESC

Centre national de référence des maladies artérielles rares
Hôpital Européen Georges-Pompidou, Paris, France



www.maladies-vasculaires-rares.fr



CRMR MARS
centre de référence des
maladies artérielles rares



European
Reference
Network

VASCERN

Medium-sized artery working group



MÉDECINE
Santé
Université Paris Cité



**Hôpital européen
Georges-Pompidou
AP-HP**

Amanda, 8 ans

Amanda est née au terme d'une grossesse normale, mais avec une césarienne en urgence à 36 SA. Elle avait une détresse respiratoire. Poids de naissance 2,735 kg, taille 47 cm, PC 32,5 cm. Elle a été transférée à l'Institut de Puériculture où elle est restée pendant 1 mois. Elle avait un reflux gastro-oesophagien.

Elle a marché à l'âge de 15 mois. En 2020, les parents notent qu'elle tombe fréquemment dans les escaliers, ce qui conduit à une consultation auprès du Docteur DANA orthopédiste, qui met en évidence des rotules petites, avec une coxa valga, et qui prescrit des semelles orthopédiques.

Actuellement, à l'âge de 8 ans et 9 mois, elle est en CM1. Elle est bi-linguiste (Français et Thaïlandais), donc il est difficile d'évaluer son langage.

Ce jour, poids à 20,300 kg sur - 2 DS, taille à 126,5 cm (- 0,5 DS), PC à 51,5 cm (- 0,5 DS).

On note une discrète hyperlaxité au niveau des membres supérieurs en particulier, une coxa valga avec des rotules en retard d'ossification, de petites tailles, pas d'anomalie des ongles, et également une anomalie de l'émail dentaire.

Nous n'avons pas d'argument ce jour pour un Syndrome Nail-Patella, mais il existe sur le plan radiologique des arguments en faveur d'un Syndrome ischio-patellaire. Nous allons donc organiser des prélèvements dans le cadre de SeqOIA, et nous l'adressons également au Docteur DE LA DURE MOLLA pour exploration de ses anomalies dentaires.

Professeur CORMIER DAIRE VALERIE le 19/10/2021

PRESCRIPTEUR :

Nom : Cormier-Daire Valérie (10000515188)

Adresse : 149 rue de Sèvres 75015 Paris

RCP: MOC-NORD-FMG

PRELEVEMENT :

Prescription SPICE : 134A2B

Date de prélèvement de : 13/12/2021

Type d'échantillon primaire : Sang total

Date de réception : 14/12/2021

Séquençage de génome constitutionnel

INDICATION : Maladies osseuses constitutionnelles. Contexte : Suspicion de syndrome ischio-patellaire et hyperlaxité.

MÉTHODE : analyse réalisée en Trio, détail de la méthode analytique en annexe.

RÉSULTATS :

Variations nucléotidiques :

Palier	Nomenclature HGVS	Zygotie	Transmission	Classification
1	Chr17(GRCh38): g.61479926C>T TBX4 (NM_001321120.2) c.748C>T p.Arg250Trp	Hétérozygote (VAF : 0.44)	maternelle	Pathogène
1	Chr2(GRCh38): g.189006380del COL3A1 (NM_000090.4) c.3129del p.(Gly1044Alafs*192)	Hétérozygote (VAF : 0.46)	de novo	Pathogène

Variations de structure : Absence de CNV > 4kb susceptible d'expliquer le phénotype, dans les limites de détection des outils utilisés

Indices de qualité : Profondeur moyenne: 39.9 [≥ 30X] ; % du génome ≥ 20X: 96% [≥ 85%]

INTERPRÉTATION : Le variant du gène **TBX4** est rapporté pathogène dans la littérature (PMID: 29120062, PMID: 23592887) et dans la base de données ClinVar (Variation ID:1341445) responsable de dysplasie ischio-patellaire (OMIM 147891). Il n'est pas rapporté dans la base de données de population gnomAD. Ce variant est hérité de sa mère, hétérozygote. Une variabilité d'expression intra-familiale est décrite dans ce syndrome.

Le variant du gène **COL3A1** n'est pas décrit dans les bases de données de populations et de patients (gnomAD, HGMD, ClinVar). Ce variant frameshift (exon 43/51) est survenu *de novo*. Ce gène est intolérant à la perte de fonction (pLI=1 gnomAD). Les variants perte de fonction du gène **COL3A1** sont pathogènes responsables du Syndrome d'Ehlers Danlos vasculaire avec un phénotype modéré (OMIM 130050, GeneReviews PMID: 20301667).

CONCLUSION :

Le variant du gène **TBX4** est responsable de **dysplasie ischio-patellaire chez la patiente**.

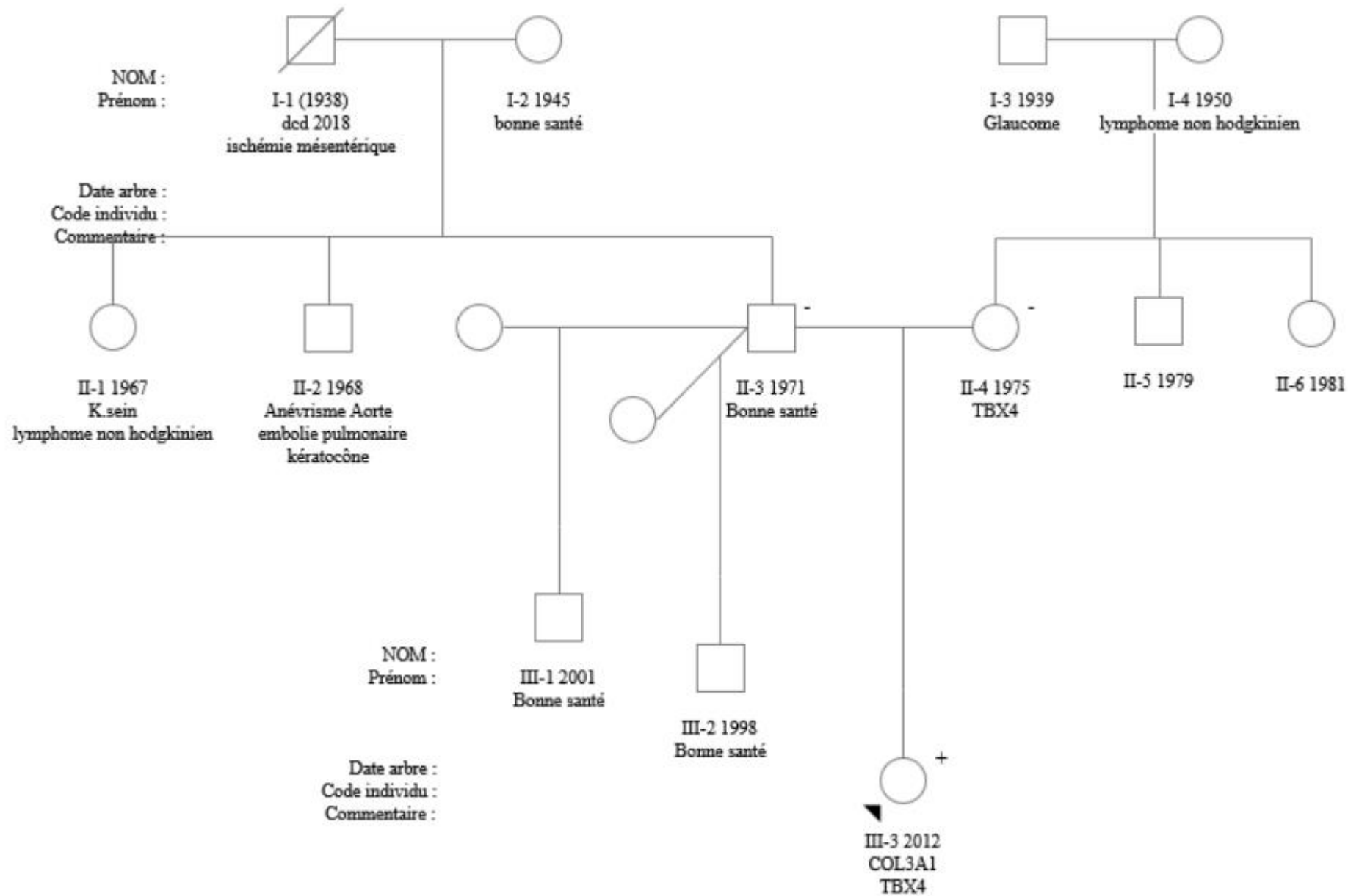
Le variant du gène **COL3A1**, responsable du **Syndrome d'Ehlers Danlos vasculaire** explique probablement l'hyperlaxité observée chez la patiente.

Un conseil génétique est préconisé.

Praticien LBM multi-sites SeqOIA

Validé le: 23/09/2022

BACROT Severine



Amanda, 10 ans

2023-01-13 : Découverte fortuite d'une variation pathogène du gène COL3A1, patiente asymptomatique d'un syndrome d'Ehlers-Danlos vasculaire. Examen clinique sans particularité

Parents non porteurs de la variation.

Prélèvement de confirmation ce jour.

Consultation avec le Dr Khadija Lahlou-Laforêt avant prélèvement.

Aucun traitement à introduire pour l'heure.

Suivi : la patiente et ses parents seront revus lors du rendu du second prélèvement

Professeur MIRAULT Tristan

2023-04-21 : Je vois ce jour en consultation votre patiente Amanda (âgée de 10 ans) pour rendu du 2nd test génétique de confirmation de la variation c.3129del p.(Gly1044Alafs*192) COL3A1 (GRCh38).

J'explique aux parents d'Amanda le diagnostic de syndrome d'Ehlers-Danlos vasculaire avec cette variation de type Haploinsuffisance. Le risque de transmission de 50% a été évoqué et les possibilités de tests génétiques avant ou en cas de grossesse pour éviter la transmission.

Je demande une évaluation échoDoppler artérielle sur l'hôpital Necker. (➔ normale)

Pas d'introduction de traitement bêtabloquant ce jour.

Remise du passeport d'urgence

Consultation avec le Dr Khadija Lahlou-Laforêt pour l'accompagnement psychologique du rendu confirmant le diagnostic.

Professeur MIRAULT Tristan

Amanda, 12 ans

2025-03-26

Aucune anomalie de l'arbre artériel sur les échographies.

Pas d'indication à instaurer un traitement par céliprolol et irbésartan pour l'heure.

On discutera de cela à partir de 13, 14 ans, voire à la majorité.

Pas de nouvelle exploration artérielle sauf si symptôme.

Revue dans 1 an

Pr Tristan Mirault

Conclusion cas clinique #1

- Diagnostic pré-symptomatique d'une variation d'haploinsuffisance dans COL3A1 à l'âge de 10 ans.
- L'aurait-on diagnostiqué un jour?
- Quand introduire les traitements?
- Impact sur la scolarité?
- Impact sur les activités de la vie quotidienne?

Kevin, 5 ans

2025-07-06

Vaccinations à jour. Allergies : aucune Traitements actuels : Aucun

Dans ses **antécédents personnels**

- 1^{er} enfant, naissance à 35 SA. Poids de naissance 2.6 kg. Détresse respiratoire, hospitalisé en néonatalogie, CPAP pendant 24h. Ictère, hypoglycémie.
- ORL : Végétation et amygdale opérée en Mai 2022.
- Dentaire : à partir de l'âge de 1 an, atteinte des dents
- Cryptorchidie droite opérée en 2023, sans complication

Dans les **antécédents familiaux** :

Mère : hystérectomie pour cancer de l'utérus

3 tantes en bonne santé

Grand-mère maternelle en bonne santé

Grand-père maternel décédé d'un cancer du poumon à 63 ans

Père en bonne santé

1 oncle en bonne santé

Grand-mère paternelle décédée

Grand-père paternel décédé

Histoire de la maladie

Né prématuré à 35 SA. Cassure de la courbe staturo-pondérale à partir de l'âge de 1 an à (-2DS) puis régulière entre -2DS et -3DS. Associé à des troubles dentaires (fragilité dentaire et caries dès l'apparition des premières dents, atteinte des dents).

Actuellement en grande section. Aucune limitation dans les activités.

Taekwondo, Vélo.

Explorations endocrinologiques au CHU de La Timone en HDJ

➔ Absence de déficit en GH, bilan hormonal normal.

Devant la négativité des examens réalisés, réalisation d'un génome en trio chez Kevin et ses parents.

Examen clinique : Poids 14,5 kg. Hypolobulation des oreilles isolée



- 2086731451

P

C.H. DE LA TIMONE - GENETIQUE MEDIC
BD JEAN MOULIN
13385 MARSEILLE CEDEX

Exemplaire destiné au médecin



Kevin



ACCREDITATION
N° 8-1156
Liste des sites accrédités
et gérés directement sur
www.cofrac.fr

Seuls les résultats identifiés par le symbole # sont couverts par l'accréditation.

ANALYSE DE GENETIQUE CONSTITUTIONNELLE

■ Exome

Nature de prélèvement

Sang total EDTA

Méthodes

Analyse par séquençage massif en parallèle d'ADN. Kit de capture Human Exome 2.0 Plus Comprehensive Exome spike-in : enrichissement des exons codants et les jonctions intron/exons des gènes connus dans le génome humain, dont l'ADN mitochondrial, et de certaines régions introniques d'intérêt. Séquençage Illumina en short reads de 150 bases en paired-ends sur séquenceur NOVASEQ 6000. L'identité/covariance est suivie tout le long du processus analytique par l'utilisation de 15 marqueurs polymorphes (AS-PCR). Les données qualité sont issues du pipeline local (Hg38). Les SNV et Indel sont identifiés et annotés sur un pipeline externalisé (SeqOne, Hg19). L'analyse des CNV se fait par le pipeline SeqOne et par le pipeline local. L'analyse des données est réalisée sur l'ensemble des exons codants des gènes (exome) ou peut être restreinte à une liste restreinte de gènes (gènes OMIM, gènes OMIM morbides, panel de gènes,...). La restriction de l'analyse est précisée sur le compte rendu. L'interprétation des variants suit les règles de l'ACMG et du groupe NGS-Diag. La classification des données incidentes ou des données complémentaires (par exemple, données de pharmacogénétique) est effectuée en fonction du souhait du prescripteur et du consentement spécifique signé par le patient. Données qualité : Couverture à 10X : > 95% Limites : cette analyse ne détecte pas les variations de structure équilibrées, les variations dans les régions intergéniques, promoteurs, exons non codants, variations introniques profondes, les régions répétées, les variations en mosaïque faible, les modifications épigénétiques, les variations couvertes à moins de 10X.

Résultats

- % de bases couvertes >10X
- Nombre de paires de reads :

98

%

millions

Valeurs de référence

>95%

> 20 millions

Veuillez trouver ci-joint le compte-rendu de l'analyse.

Interlocuteur : Dr T.Benquey, B.Gérard, L.Raymond, P.Bouvagnet, N.Thacoor : 04 72 80 25 77 - Réalisé par : Biomnis LYON - Validé par : Dr Laure RAYMOND

tristan.mirault@aphp.fr©



Kevin

Suite des résultats
Exemplaire destiné au médecin

De façon plus détaillée, la variation :
NM_000090.4:c.1348-2A>G dans le gène **COL3A1**, est pathogène,
Critères ACMG : **PS2, PVS1, PP5, PM2**

Le gène **COL3A1** code pour la chaîne alpha 1 du collagène de type III.

La variation est survenue *de novo* (ABSENTE chez les parents) et est ABSENTE dans la population générale (GnomAD v4.0). Elle touche le site consensus accepteur d'épissage de l'intron 19. Les outils de prédiction sont en faveur d'un impact sur l'épissage : les prédictions sont en faveur soit d'une perte du site accepteur (SpliceAI AL 0.99) avec dans ce cas un saut de l'exon 20 en phase (déletion des AA 450 à 485) soit de l'activation d'un site cryptique d'épissage (SpliceAI AG 0.74) avec perte de deux codons en phase. Ce gène intolérant aux variations de perte de fonction (pLI=1 et pLoF=0.29) (PMID: 24922459). La variation a été rapportée comme pathogène dans clinvar 1* et est rapportée 2* dans la littérature chez de patients avec le syndrome d'Ehlers-Danlos de type vasculaire, dont une fois de novo (PMID 30474650, 31575845). Tous ces éléments nous ont permis de classer la variation comme pathogène.

Ce gène fait partie des gènes actionnable de la liste ACMG v3.2. Ce compte rendu a été réalisé après discussion clinico biologique.

Ce patient pourra bénéficier d'une surveillance médicale adaptée liée aux risques du syndrome d'Ehlers-Danlos vasculaire

De façon plus détaillée, le phénotype associé aux variations pathogènes du gène **COL3A1** :

Le type vasculaire du syndrome d'Ehlers-Danlos est caractérisé par les complications majeures de rupture artérielle et intestinale, de rupture utérine pendant la grossesse et par des caractéristiques cliniques telles que des ecchymoses faciles, une peau fine avec des veines visibles et des traits du visage caractéristiques (résumé de Leistriz et al., 2011). L'hypermobilité articulaire est largement limitée aux doigts et l'hyperlaxité cutanée est minime ou absente (McKusick, 1972) (source OMIM).

Interlocuteur-Secrétariat de génétique : Exome.Secretariat@biomnis.eurofinseu.com

F. Cornu

François CORNU

Dossier complet

La présentation de nos résultats a changé : désormais, chaque analyse est suivie de la mention « validé par », qui vaut signature informatique du biologiste concerné.

Conclusion cas clinique #2

- Diagnostic pré-symptomatique d'une variation d'épissage à effet dominant négatif dans COL3A1 à l'âge de 5 ans.
- L'aurait-on diagnostiqué un jour ?
- Quand introduire les traitements ?
- Impact sur la scolarité ?
- Impact sur les activités de la vie quotidienne ? Taekwondo...
- Contre-indication à un traitement par hormone de croissance?

Conclusion



- Le médecin se retrouve confronté à des résultats génétiques positifs chez des mineur.es pré-symptomatiques.
- En dehors ou presque du cadre légal qui retient la réalisation d'un test génétique chez une personne pré-symptomatique seulement si le résultat est à même de modifier la prise en charge de celle-ci.
- Découverte de variations potentiellement silencieuses
- Accompagnement des parents et de l'enfant